



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Nouvelles approches de l'épuration extracorporelle des patients septiques

D'après la communication de W.-R. Clark^a, T. Rimmelé^b

^aGambro Renal Products Indianapolis, Indiana, Etats-Unis

^bDépartement d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Article rédigé par M. Solognac*

L'un des avantages potentiels de l'épuration extracorporelle chez les patients septiques est la capacité à extraire du sang les différents médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines (TNF, IL-1, IL-6 et IL-10) ainsi que les endotoxines.

Une épuration extrarénale peut être effectuée par hémofiltration, régie par le principe de convection ; par hémodialyse, régie par le principe de diffusion ; ou par hémodiafiltration, qui combine les deux principes. La convection correspond au transfert de solutés et de solvant (l'eau plasmatisque) depuis le sang vers l'ultrafiltrat. Elle fait appel à un gradient de pression hydrostatique de part et d'autre de la membrane (positive dans le compartiment sanguin, négative dans le compartiment du « dialysat » de la membrane). La diffusion correspond au transfert de solutés principalement de bas poids moléculaire (fort coefficient de diffusion) selon un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, dépendant également de l'étendue de la surface de la membrane. Outre la diffusion et la convection, l'adsorption membranaire représente un troisième mécanisme d'élimination des solutés. L'adsorption membranaire correspond à la fixation saturable des molécules directement sur la membrane, ou bien en une pénétration dans la structure interne des pores de la

membrane, selon un gradient d'affinité. Les forces en présence sont des interactions hydrophobiques, ioniques (ou électrostatiques) ainsi que des forces de van der Waals.

L'adsorption est un mécanisme particulièrement efficace pour l'élimination des peptides et des protéines (par exemple les médiateurs de l'inflammation) par les membranes d'hémofiltration notamment celles en polyacrylonitrile telles que la membrane AN 69® (Gambro Industries, Meyzieu, France). Les médiateurs inflammatoires qui interviennent au cours du sepsis présentent de grandes variations de poids moléculaire (1 200 à 50 000 Da pour les cytokines et jusqu'à un million de Daltons pour les endotoxines). Alors que l'hémodialyse permet l'élimination des solutés de bas poids moléculaire (relative forte concentration plasmatisque et fort coefficient de diffusion comme par exemple l'urée), l'ultrafiltration permet en plus d'éliminer des molécules de poids moléculaire plus élevé (mécanisme indépendant de la concentration plasmatisque) (Fig. 1). Enfin, les capacités d'adsorption des protéines par les membranes sont imputables à leur microstructure respective ainsi qu'aux interactions électrostatiques qu'elles peuvent avoir avec ces protéines, ceci dépendant de leurs propriétés chimiques. Lorsque ces membranes sont utilisées dans un environnement de réanimation, elles ne doivent donc pas simplement

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mariesolignac@free.fr (Marie Solognac)

être considérées comme des filtres à métabolites de petit poids moléculaire. Leurs capacités à éliminer les protéines plasmatiques de l'inflammation doivent aussi être prises en considération [1,2].

L'intérêt clinique pour le recours aux thérapies extracorporelles dans le traitement des patients septiques avec ou sans IRA continue à être important.

Outre l'hémofiltration à haut volume (HFHV), certaines approches impliquent des modifications de la perméabilité des membranes ou bien de leurs propriétés de surface avec pour finalité une élimination accrue des médiateurs de l'inflammation. De nouveaux types de membranes ont donc récemment été développés : la membrane à haut cut-off Septex® (Gambro Industries, Meyzieu, France) pour laquelle la perméabilité est accrue, et la membrane Oxiris® (Gambro Industries, Meyzieu, France) pour laquelle les propriétés de surface sont spécifiquement modifiées pour augmenter l'élimination par adsorption des solutés (hémofiltration hautement adsorbante).

L'épuration extrarénale à haute perméabilité est basée sur les possibilités techniques de variations de la taille des pores de la membrane, d'un diamètre équivalent inférieur à 0,01 μm dans le cas d'une membrane standard haut flux, à un diamètre de l'ordre de 0,02 μm pour obtenir une membrane à haut cut-off, et jusqu'à des diamètres de l'ordre de 0,09 μm pour la filtration des protéines ou de 0,30 μm pour la plasmaphérèse (Fig. 2). Le filtre Septex utilise une membrane en polyarylether-sulfone capable d'atteindre un spectre d'élimination des solutés proche de celui du glomérule.

La membrane AN 69® fut la première membrane synthétique disponible sur le marché, possédant une excellente biocompatibilité en raison de ses capacités uniques d'adsorption en particulier des produits d'activation du complément. Des études expérimentales menées sur l'adsorption de la B2 microglobuline (dont la masse moléculaire de 11,8 kDa se situe dans l'éventail du poids moléculaire des médiateurs de l'inflammation) par la membrane AN 69® ont permis de démontrer qu'une élimination adsorptive significative de peptides et de protéines pouvait uniquement se produire dans toute la structure de la membrane plutôt qu'à sa surface exposée au sang [3].

Une autre étude impliquant 15 patients présentant une insuffisance rénale aiguë associée à un choc septique a montré que la majeure partie de l'élimination des cytokines pro- et anti-inflammatoires par CVVH avec la membrane AN 69® était effectuée par adsorption [4]. L'étude a également confirmé que l'élimination adsorptive des solutés par la membrane AN 69® était un phénomène saturable suggérant des effets bénéfiques en cas de fréquents changements de membrane [4]. D'ailleurs, dans une étude en cross over, Haase et al. ont rapporté chez 12 patients en choc septique

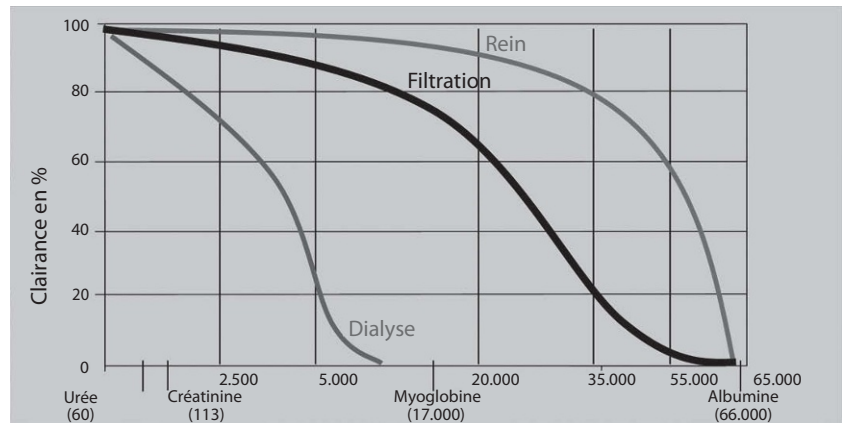


Figure 1. Clairance des molécules en fonction de leur poids moléculaire.

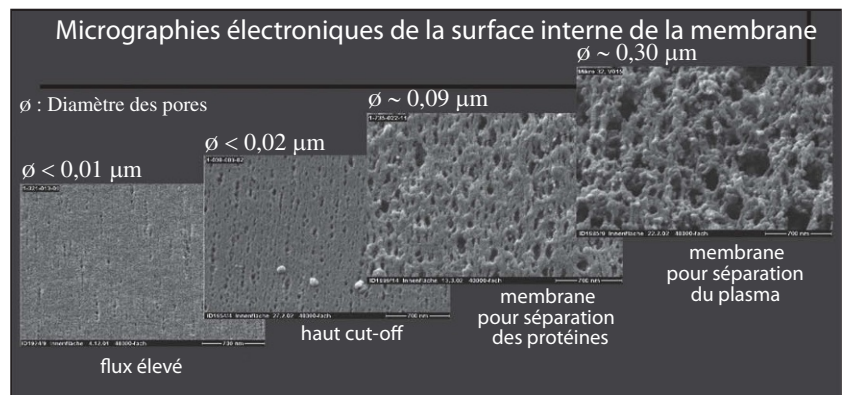


Figure 2. Variation des tailles des pores des membranes.

avec défaillance multiviscérale une diminution plus importante des besoins en noradrénaline et des concentrations plasmatiques en IL-6 lorsqu'une hémofiltration de 9 h était effectuée avec 3 changements d'hémofiltre AN 69® par rapport à l'utilisation d'un seul filtre [5].

Sur le plan technique, la membrane AN 69® de base a par la suite été transformée en membrane AN 69® ST (Surface Traitée), obtenant l'indication pour l'hémodialyse chronique en 2000 et pour l'épuration extrarénale continue (EERC) en 2003. Les propriétés de surface de la membrane ont donc été modifiées. Le traitement de surface est caractérisé par un revêtement d'environ 10 mg/m² de polyéthylèneimine (PEI), un polymère à charge positive qui atténue la charge négative de la surface de la membrane AN 69® de base. Le traitement de surface de la membrane AN 69® ST ne modifie pas les propriétés de perméabilité de la membrane AN 69® native. En outre, le revêtement PEI possède également la propriété de fixer l'héparine utilisée dans le liquide de rinçage du produit avant utilisation. Dans le cas du récent produit Oxiris®, le traitement appliqué est tel que la quantité de PEI présente à la surface de la membrane est très importante avec un très grand nombre de groupements amines libres, permettant ainsi l'adsorption des endotoxines. En outre, le processus de greffage irréversible de l'héparine sur la membrane a lieu pendant sa fabrication et ni la structure chimique de l'héparine, ni ses sites actifs de fixation de l'antithrombine ne sont modi-

fiés. Cela pourrait permettre de limiter l'héparinisation systématique du circuit pendant la thérapie extracorporelle, en particulier chez les patients à risque hémorragique accru. Enfin, l'adsorption significative des cytokines est également conservée [6].

La neutralisation des endotoxines bactériennes, lipopolysaccharides (LPS) de poids moléculaire très élevé (100 à 1000 kDa), reste un problème thérapeutique non résolu. Une étude *in vitro* a montré que la polyéthylèneimine possède des propriétés d'adsorption des endotoxines plasmatiques aussi efficaces que la polymyxine B, tout en fournissant une meilleure biocompatibilité [7]. Contrairement aux protéines de poids moléculaire plus petit, pour lesquelles l'adsorption se produit dans l'épaisseur de la membrane *via* des interactions ioniques avec les groupes sulfonates, l'adsorption des endotoxines avec la membrane Oxiris a lieu à la surface. Comme le montre la figure 3, la concentration élevée en PEI à la surface de la membrane et sa large surface (1,5 m²) permettent une interaction importante entre les groupements amines de la PEI et les phosphates du lipide A (partie active des endotoxines). Par ailleurs, dans des conditions *in vivo* expérimentales de choc septique, la membrane Oxiris a fait preuve d'effets bénéfiques sur le plan hémodynamique par rapport à la membrane AN 69® standard. En effet, une étude réalisée chez des porcs septiques traités pendant 6 h par HVHF (50 ml/kg/h) soit avec un filtre Oxiris, soit avec une membrane AN 69® standard, a mis en évidence une amélioration des paramètres hémodynamiques dans le premier groupe (réduction de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'acidose lactique et des besoins en solutés de remplissage). Les investigateurs de l'étude ont attribué ces observations non seulement à une adsorption plus efficace des cytokines (notamment de l'IL-1 β), mais également et surtout à des concentrations en endotoxines diminuées après la première heure d'hémodiafiltration avec Oxiris [6].

Conclusion

L'EERC standard est inefficace en termes d'immunomodulation de la réponse inflammatoire observée au cours du choc septique. Cependant, à côté de l'HFHV, les techniques extracorporelles faisant appel à des membranes à haute perméabilité font apparaître certains avantages pour ce qui est de l'élimination des médiateurs de l'inflammation. En outre, la membrane Oxiris peut efficacement adsorber les endotoxines en plus des médiateurs de l'inflammation. Les essais cliniques à venir devront continuer à définir le rôle de ces deux nouveaux produits dans la prise en charge des patients en phase critique.

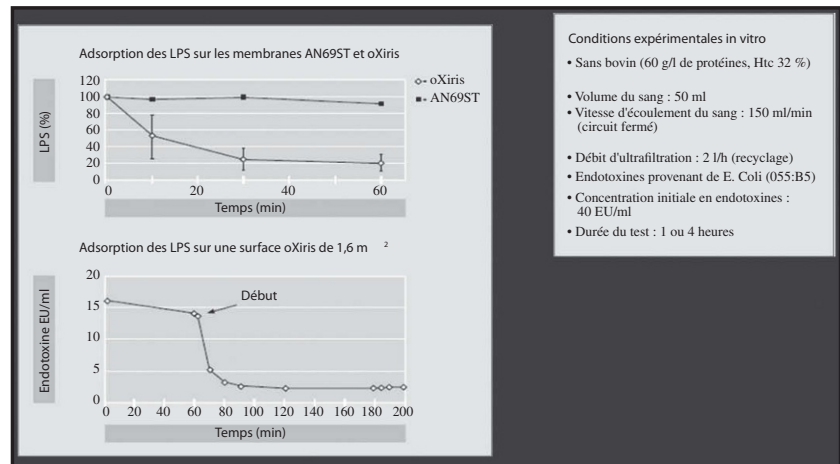


Figure 3. Oxiris - Adsorption des lipopolysaccharides (LPS).

Conflit d'intérêts

W.-R. Clark : Directeur médical de Gambro Renal Products

T. Rimmelé : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal pour Gambro Industries ; interventions ponctuelles : activités de conseil pour Gambro Industries ; conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Gambro Industries.

M. Solignac n'a déclaré aucun conflit d'intérêts.

Références

- [1] Valette P, Thomas M, Déjardin P. Adsorption of low molecular weight proteins to hemodialysis membranes: experimental results and simulations. *Biomaterials* 1999;20:1621-34.
- [2] Moachon N, Boullange C, Fraud S, Vial E, Thomas M, Quash G. Influence of the charge of low molecular weight proteins on their efficacy of filtration and/or adsorption on dialysis membranes with different intrinsic properties. *Biomaterials* 2002;23:651-8.
- [3] Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, Wang NH. Membrane adsorption of beta 2-microglobulin: equilibrium and kinetic characterization. *Kidney Int* 1994;46:1140-6.
- [4] De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:846-53.
- [5] Haase M, Silvester W, Uchino S, Goldsmith D, Davenport P, Tipping P, et al. A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic shock. *Int J Artif Organs* 2007;30:108-17.
- [6] Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Bosselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:421-7.
- [7] Mitzner S, Schneidewind J, Falkenhagen D, Loth F, Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethyleneimine. *Artif Organs* 1993;17:775-81.